

© КУЛИКОВ В.А., БЕЛЯЕВА Л.Е., 2013

## МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ РАКОВЫХ КЛЕТОК

КУЛИКОВ В.А.\*, БЕЛЯЕВА Л.Е.\*\*

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра общей и клинической биохимии,\*

кафедра патологической физиологии\*\*

**Резюме.** В последние десятилетия уделяется пристальное внимание исследованию метаболизма в опухолевых клетках. Изучение особенностей метаболических реакций в раковых клетках имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение, так как создает основу для разработки новых методов диагностики и лечения злокачественных новообразований. В данном обзоре освещаются основные особенности метаболизма в опухолевых клетках, в частности эффект Варбурга, и биологическое значение таких изменений. Особое внимание уделяется обсуждению механизмов изменений основных метаболических реакций в опухолевых клетках.

**Ключевые слова:** метаболизм, рак, эффект Варбурга, глутаминолиз.

**Abstract.** The metabolism of cancer cells is an important area of scientific researches during the last decades. The study of metabolic differences between cancer and normal cells and underlying mechanisms will not only provide advances in the understanding of fundamental biology of cancer, but will also form the basis for the development of new diagnosing methods and therapeutic anticancer strategies. In the present review the main metabolic changes in tumor cells with emphasis on Warburg effect and mechanisms of their development are discussed.

**Key words:** metabolism, cancer, Warburg effect, glutaminolysis.

Опухолевая трансформация клеток представляет собой многоэтапный патологический процесс, в ходе которого трансформированные клетки приобретают новые фенотипические свойства: 1) автономность роста и нечувствительность к антиростовым сигналам; 2) неограниченный пролиферативный потенциал; 3) способность к инвазивному росту и метастазированию; 4) способность

стимулировать ангиогенез; 5) нестабильность генома; 6) уменьшение гибели в результате апоптоза и способность избегать иммунную атаку; 7) метаболическое перепрограммирование. Опухолевая трансформация является наиболее продолжительной и скрытой от глаза стадией канцерогенеза. Различные генетические и эпигенетические нарушения в клетках, появляющиеся в течение этой стадии, приводят к активации в них клеточных протоонкогенов; инактивации генов-супрессоров и генов, контролирующих апоптоз и репарацию ДНК; нарушению функционирования «сверочных точек» клеточного цикла, и, в конечном итоге, к образованию клона клеток с «нестабильным» геномом и способ-

**Адрес для корреспонденции:** 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра общей и клинической биохимии. Раб.тел.: 8 (0212) 37-24-52, e-mail: [slakulikov@yandex.ru](mailto:slakulikov@yandex.ru) – Куликов Вячеслав Анатольевич.

ностью к нерегулируемой пролиферации. Метаболическое перепрограммирование, характеризующееся, в первую очередь, сдвигом в энергообеспечении от митохондриального окислительного фосфорилирования к аэробному гликолизу является важнейшей отличительной характеристикой, которую приобретают клетки еще в процессе опухолевой трансформации [1]. Хотя этот признак – наиболее очевидное изменение в метаболизме раковых клеток, он является только частью всей картины их метаболической перестройки. Для быстрой пролиферации опухолевые клетки должны увеличить скорость метаболических реакций, чтобы обеспечить себя не только достаточным количеством энергии в виде молекул АТФ, но и строительными материалами (аминокислотами, липидами, нуклеотидами), необходимыми для образования новых опухолевых клеток. Иными словами, для выживания этим клеткам необходимо стать настоящими «фабриками биосинтеза макромолекул», «технологические циклы» которых должны будут быстро перестраиваться в изменяющихся условиях существования.

Целью настоящего обзора является анализ научных данных об изменениях главных метаболических путей в раковых клетках, установленных в первую декаду XXI века, названную эпохой ренессанса эффекта Варбурга, и механизмов, которые могут обуславливать эти метаболические изменения.

### **Метаболизм глюкозы в нормальных клетках**

Глюкоза является одним из главных энергетических субстратов для большинства клеток. Она поступает в клетки с помощью белков-переносчиков глюкозы (ГЛЮТ) и в цитозоле метаболизируется до пирувата в ходе 10 последовательных ферментативных реакций, известных как гликолиз. При анаэробном гликолизе (молочнокислом брожении) пируват превращается в лактат с одновременной регенерацией НАД<sup>+</sup>, что позволяет перма-

нентно поддерживать процесс гликолиза. При полном аэробном окислении глюкозы пируват транспортируется в митохондрии, где превращается в ацетил-КоА, который в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК) окисляется до CO<sub>2</sub>, а электроны через переносчики НАДН и ФАДН<sub>2</sub> поступают в дыхательные цепи митохондрий. Перенос электронов к кислороду по ферментативным комплексам дыхательных цепей создает электрохимический потенциал, «разрядка» которого через АТФ-синтазу приводит к образованию молекул АТФ. Синтез АТФ, сопряженный с переносом электронов по дыхательным цепям, получил название «окислительное фосфорилирование».

В нормальных клетках млекопитающих молочнокислое брожение ингибируется в присутствии кислорода, и пируват окисляется в митохондриях до CO<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O. Это ингибирование анаэробного гликолиза кислородом было названо эффектом Пастера, по имени Луи Пастера, в 1861 году описавшего торможение спиртового брожения под влиянием кислорода в дрожжевых клетках [2].

При окислении 1 молекулы глюкозы до пирувата образуется только 2 молекулы АТФ, тогда как энергетический выход полного окисления глюкозы до CO<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O равен 30/32 молекулам АТФ [3]. Нормальные клетки используют процессы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования для получения 90% общей продукции АТФ, и только 10% АТФ образуется в ходе анаэробного гликолиза. Также метаболизм глюкозы через пентозофосфатный путь (ПФП) обеспечивает клетки «строительными блоками» и восстановительными эквивалентами (в виде НАДФН), необходимыми для биосинтеза макромолекул и антиоксидантной защиты.

### **Метаболические изменения в опухолевых клетках. Эффект Варбурга**

Еще в двадцатых годах прошлого столетия Отто Варбург обнаружил, что срезываемые раковые опухоли потребляют очень мно-

го глюкозы и образуют лактат [4]. Сдвиг к образованию лактата в раковых клетках, даже в присутствии высоких концентраций кислорода, был назван аэробным гликолизом, а позднее эффектом Варбурга. Варбург считал, что аэробный гликолиз является результатом нарушения окислительного метаболизма в митохондриях [5]. Однако роль дисфункции митохондрий в опухолевых клетках остается спорной, так как многие линии опухолевых клеток с высокой пролиферативной активностью не имеют дефектов в их окислительном метаболизме [6].

В настоящее время принято считать, что аэробный гликолиз присущ опухолевым клеткам уже на самых ранних стадиях канцерогенеза, еще до того момента, когда клетки раковой опухоли начинают испытывать гипоксию [7]. Наличие эффекта Варбурга в опухолевых клетках вовсе не означает полное отключение в них тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. Действительно, в большинстве раковых клеток доля энергии, получаемой от аэробного гликолиза, не превышает 50% от общего уровня ее продукции, а остальное приходится на митохондриальное окислительное фосфорилирование [8]. Хотя эффект Варбурга и не является универсальным для всех разновидностей раковых опухолей [9], повышенный захват глюкозы опухолевыми клетками – достаточно распространенное явление. Его обнаружение послужило основой для разработки принципов визуализации раковых опухолей и их метастазов в клинической практике с использованием фторированного аналога глюкозы, 2-( $^{18}\text{F}$ )-2-дезоксид-глюкозы, при позитронно-эмиссионной томографии [10]. К тому же, как минимум в 70% всех раковых опухолей человека обнаружено повышение экспрессии генов, кодирующих ферменты гликолиза [11].

Повышенный захват глюкозы и высокая скорость аэробного гликолиза могут давать раковым клеткам определенные преимущества перед неопухолевыми клетками для их выживания. Во-первых, активный гликолиз позволяет клеткам выживать

в условиях рано или поздно развивающейся гипоксии в злокачественной опухоли [5, 12]. Во-вторых, раковые клетки используют промежуточные продукты гликолитического пути для анаболических реакций и усиления своей антиоксидантной защиты [13, 14]. Например, глюкозо-6-фосфат, продукт первой реакции гликолиза, может быть направлен в пентозофосфатный путь (ПФП) для образования рибозо-5-фосфата и НАДФН, которые необходимы для синтеза нуклеотидов и поддержания редокс-потенциала клеток. Кроме этого, НАДФН и трехуглеродные промежуточные продукты гликолиза также важны для биосинтеза липидов. В-третьих, раковые клетки образуют лактат как конечный продукт аэробного гликолиза, который с помощью монокарбоксилатного транспортера-4 (МКТ-4) выводится из клетки. Развивающийся внеклеточный ацидоз способствует не только инвазии и метастазированию раковых клеток, но и их уклонению от иммунной атаки [15, 16]. Кроме того, лактат, образующийся в опухолевых клетках, страдающих от гипоксии, может служить источником углерода для клеток, находящихся в аэробных областях опухоли [17, 18].

Молекулярные механизмы, запускающие аэробный гликолиз в опухолевых клетках, довольно сложны и могут работать кооперативно либо независимо друг от друга (рис. 1). Сдвиг к гликолитическому фенотипу в раковых клетках объясняется действием нескольких механизмов [19, 20, 21]:

1. Активацией фактора транскрипции HIF-1 и его влиянием на метаболизм глюкозы. В опухолевых клетках, находящихся в условиях гипоксии, уменьшается скорость деградации HIF-1 и увеличивается его содержание. В раковых клетках, получающих достаточное количество кислорода, содержание и повышение активности этого фактора транскрипции могут возрасти вследствие увеличения экспрессии гена HIF-1 при активации онкогенов (*ras*, *src*, *myc*), инактивации генов-супрессоров (*p53*, *PTEN*, *VHL*), а также через активацию внутриклеточных сигнальных путей (ФИЗК/Akt).

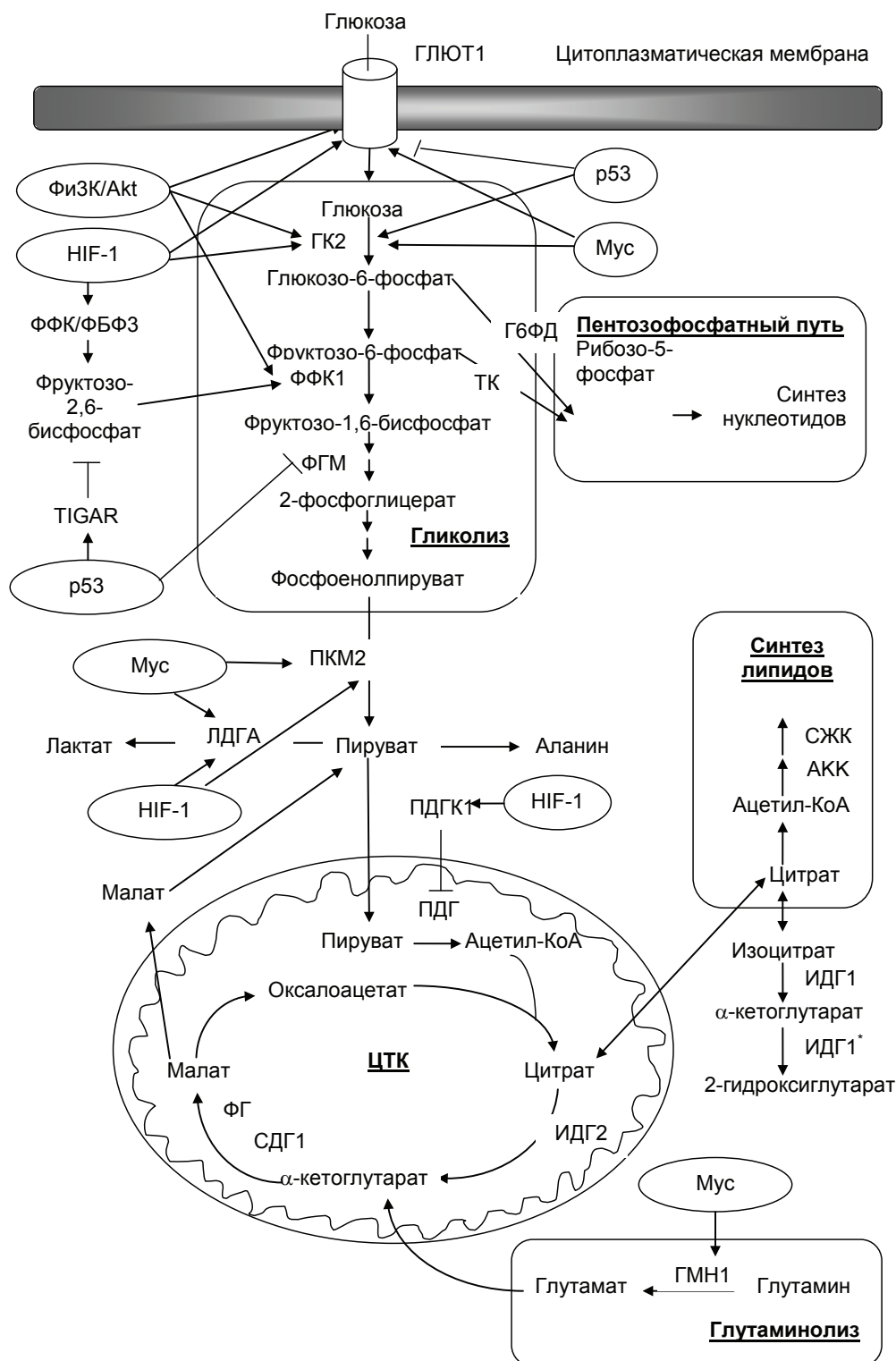


Рис. 1. «Ремоделирование» метаболических путей в опухолевых клетках [модифицировано из 48]:  
 АКК – ацетил-КоА-карбоксилаза; Г6ФДГ – глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа; ГК – гексокиназа-2;  
 ГЛЮТ1 – белок-переносчик глюкозы ГЛЮТ-1; ГМН1 – глутаминаза-1; ИДГ1 – изоцитратдегидрогеназа-1; ИДГ1\* – мутантная изоцитратдегидрогеназа-1; ЛДГА – лактатдегидрогеназа А;  
 ПДГ – пируватдегидрогеназа; ПДГК1 – киназа-1 пируватдегидрогеназы; ПКМ2 – пируваткиназа М2;  
 СДГ1 – сукцинатдегидрогеназа; СЖК – синтаза жирных кислот; ТК – транскетолаза; ФГ – фумаратгидратаза; ФГМ – фосфоглицеромутаза; ФИЗК – фосфатидилинозитол-3-киназа; Akt – протеинкиназа Akt;  
 ФФК/ФБФ3 – 6-фосфофруктокиназа-2/фруктозо-2,6-бисфосфатаза-3; ФФК1 – фосфофруктокиназа-1;  
 ЦТК – цикл трикарбоновых кислот; HIF-1 – фактор транскрипции, индуцируемый гипоксией.  
 —————> запуск метаболических реакций; —————| подавление метаболических реакций.

2. HIF-независимой модификацией характера экспрессии генов, продукты которых участвуют в реакциях энергетического обмена, в результате активации онкогенов (*ras*, *c-myc*, *akt*) и инактивации генов-супрессоров (*p53*).

3. Изменением метаболических и биоэнергетических реакций в митохондриях из-за мутаций генов в составе ядерной и/или митохондриальной ДНК.

Следует отметить, что переключение на гликолитический фенотип с образованием лактата, наряду с активацией биосинтеза липидов и других макромолекул, наблюдается и в быстро пролиферирующих неопухолевых клетках, например, митоген-активированных Т-лимфоцитах, тимоцитах и некоторых линиях гематopoэтических клеток [22, 23].

### Гликолиз

Глюкоза поступает в клетки путем облегченной диффузии с помощью глюкозных переносчиков (ГЛЮТ 1-12). В раковых клетках повышается количество ряда ГЛЮТ (ГЛЮТ 1,3 и 12) [24], причем в тех клетках, которые испытывают гипоксию, существенно возрастает роль ГЛЮТ-1 [25]. Метаболические превращения поступившей в клетки глюкозы начинаются с ее фосфорилирования гексокиназой (рис. 1). Один из четырех изоферментов гексокиназы, а именно, гексокиназа-2 (ГК2) является мишенью для действия нескольких ядерных факторов транскрипции, включая HIF-1, Мус и P53 [26]. Связанная с внешней митохондриальной мембраной через потенциал-зависимый анионный канал (VDAC) гексокиназа-2 также играет важную роль в предотвращении апоптоза опухолевых клеток [27].

Следующий шаг гликолиза – изомеризация глюкозо-6-фосфата в фруктозо-6-фосфат с участием фермента глюкозофосфатизомеразы. Этот фермент был идентифицирован как секреторный фактор, регулирующий подвижность опухолевых клеток и был назван «аутокринным фактором подвижности». Кроме его фер-

ментативной функции в реакциях гликолиза, он может секретироваться из опухолевых клеток и действовать на них как аутокринно, так и паракринно, подобно цитокину, стимулируя процессы пролиферации, дифференцировки и метастазирования. Повышение экспрессии гена глюкозофосфатизомеразы отмечается при гипоксии и обнаруживается в клетках ряда злокачественных опухолей различной локализации [28].

Далее, в ходе гликолиза фруктозо-6-фосфат превращается во фруктозо-1,6-бисфосфат под действием фосфофруктокиназы-1 (ФФК1). Этот фермент – главный скорость-лимитирующий фермент гликолиза. Активность его строго контролируется, что позволяет модулировать скорость гликолиза в зависимости от энергетического статуса клетки или направлять промежуточные продукты гликолиза в пентозофосфатный цикл. В опухолевых клетках наблюдается не только повышение синтеза ФФК1 вследствие увеличения экспрессии гена этого фермента под действием факторов транскрипции HIF-1 и Мус, но и происходит посттрансляционная модификация молекулы этого фермента [29, 30]. От нативной молекулы ФФК1 с молекулярной массой (ММ) 85 кДа в области С-концевого участка отщепляется активный фрагмент с ММ 47 кДа. Ферментативная активность этого продукта протеолитического расщепления нативной молекулы ФФК1, в отличие от активности самой ФФК1, не ингибируется цитратом и АТФ, что способствует перманентному гликолизу в раковых клетках. Именно этот активный фрагмент, но не нативная ФФК1, был обнаружен в линиях опухолевых клеток, включая клетки B16-F10 меланомы, карциномы Hela, Nb2-11 и Tf-1-лимфомы [31].

Мощный аллостерический активатор ФФК1 – фруктозо-2,6-бисфосфат – образуется 6-фосфофруктокиназой-2/фруктозо-2,6-бисфосфатазой (ФФК/ФБФ), который является бифункциональным ферментом. Одна из изоформ этого фермента – ФФК/ФБК-3, которая присутствует в опухоле-



вых клетках, имеет практически только киназную активность и, следовательно, резко увеличивает синтез фруктозо-2,6-бисфосфата, тем самым ускоряя гликолиз [32]. Эта изоформа фермента активируется HIF-1 и онкопротеином Ras, а в условиях энергодефицита также АМФ-зависимой протеинкиназой (АМФК) [33-35]. Помимо этого, р53-зависимый регулятор гликолиза и апоптоза – белок TIGAR – может влиять на скорость гликолиза через снижение уровня фруктозо-2,6-бисфосфата [36]. Уменьшение синтеза белка TIGAR в опухолевых клетках в результате утраты функций белка Р53 способствует накоплению фруктозо-2,6-бисфосфата и повышению скорости реакций гликолиза.

Не менее важным механизмом, регулирующим гликолиз в опухолевых клетках, является фосфатидилинозитол-3-киназный/Akt сигнальный путь (ФИЗК/Akt). Известно, что активация протеинкиназы Akt способствует увеличению количества переносчиков для глюкозы GLUT-1 на мембранах опухолевых клеток и активации GK2 и ФФК1 [37].

Следующий важный этап гликолиза – превращение 3-фосфоглицерата в 2-фосфоглицерат под действием фосфоглицеромутазы-1 (ФГМ1). Этот фермент регулирует потоки промежуточных продуктов гликолиза посредством влияния на уровень своего субстрата 3-фосфоглицерата, накопление которого может ингибировать 6-фосфоглюконатдегидрогеназу, фермент окислительной ветви ПФП. Утрата функций белка Р53 в опухолевых клетках вследствие мутаций его гена приводят к увеличению содержания фосфоглицератмутазы-1. Быстрый метаболизм 3-фосфоглицерата способствует протеканию реакций ПФП, что создает условия для обеспечения быстро делящихся опухолевых клеток нуклеотидами. Ингибирование в раковых клетках ФГМ1 приводит не только к снижению скорости гликолиза и ПФП, но и тормозит рост опухолевых клеток [38].

Последний фермент гликолиза, пируваткиназа (ПК), катализирует необратимый перенос фосфатной группы от фос-

фоенолпирувата к АДФ, образуя пируват и АТФ. Пируваткиназа млекопитающих имеет 4 изоформы (M1, M2, L и R), которые присутствуют в различных типах клеток. В опухолевых клетках преобладает изоформа M2, причем в димерной, малоактивной форме, которую иногда называют опухолевой ПКМ2 [39]. Димерная форма ПК, в отличие от активной ее тетрамерной формы, имеет более низкое сродство к фосфоенолпирувату. Это ведет к накоплению в опухолевых клетках промежуточных продуктов гликолиза, способствуя их направлению на биосинтетические пути. Кроме того, недавно установлено, что опухолевая ПКМ2 обладает протеинкиназной активностью и, фосфорилируя в ядре клетки белки STAT3, запускает экспрессию генов, продукты которых стимулируют пролиферативную активность этих клеток [40]. Уровень ПКМ2 в опухолевых клетках контролируется ФИЗК/Akt/mTOR-сигнальным каскадом, который часто активируется при канцерогенезе. mTOR усиливает экспрессию гена ПКМ2 через активацию транскрипции HIF-1 и с-тус-зависимую регуляцию сплайсинга пре-м-РНК ПКМ2 [41].

Пируват, конечный продукт гликолиза, далее может превращаться в ацетил-КоА или лактат. Превращение пирувата в ацетил-КоА катализируется пируватдегидрогеназным ферментативным комплексом (ПДГ). Эта сложная ферментативная реакция обеспечивает сопряжение гликолиза с ЦТК и образованием АТФ путем окислительного фосфорилирования. Активность ПДГ контролируется путем ее фосфорилирования киназой ПДГ (ПДГК), имеющей четыре тканеспецифичные изоформы (1-4). При фосфорилировании ПДГ инактивируется, что направляет пируват на путь образования лактата. Изоформа ПДГК1 является прямой мишенью для действия HIF-1. Следовательно, в условиях гипоксии и/или активации клеточных онкогенов, при которых HIF-1 стабилизируется, может ингибироваться поступление пирувата в митохондрии [29]. В настоящее время ингибирование ПДГК

вызывает повышенный интерес в качестве фармакологической мишени при терапии злокачественных новообразований [42].

Превращение пирувата в лактат катализируется лактатдегидрогеназой (ЛДГ). Молекула ЛДГ состоит из четырех субъединиц двух типов, обозначенных как М (продукт гена ЛДГА) и Н (продукт гена ЛДГВ). В опухолевых клетках представлена, как правило, А-изоформа ЛДГ. Активация HIF-1 и онкогена c-myc индуцирует экспрессию гена ЛДГА [43]. Экспериментальный нокаут гена ЛДГА в опухолевых клетках стимулирует митохондриальное дыхание и снижает скорость пролиферацию этих клеток *in vitro*, а *in vivo* почти втрое увеличивает выживаемость мышей при моделировании у них рака молочной железы [44].

### Пентозофосфатный путь

Пентозофосфатный путь – один из главных метаболических путей, необходимый для биосинтеза нуклеотидов и жирных кислот. Пентозофосфатный путь начинается с глюкозо-6-фосфата (окислительная ветвь) или фруктозо-6-фосфата (неокислительная ветвь). Установлено, что в клетках некоторых видов злокачественных опухолей повышается активность ферментов окислительной ветви ПФП – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы, а также фермента неокислительной ветви транскетолазы-1 (ТКЛ1) [45]. Важность роли ПФП в механизмах канцерогенеза подтверждается тем, что, во-первых, ингибирование ТКЛ1 снижает потребление глюкозы и образование лактата в опухолевых клетках, а также замедляет их пролиферацию [46], и, во-вторых, тем фактом, что мутации обоих генов ТКЛ и Г6ФДГ являются летальными для раковых клеток [47, 48].

### Глутаминализ

Еще с пятидесятих годов прошлого века стало ясно, что клетки злокачествен-

ных опухолей потребляют значительно больше глутамина, чем неопухолевые клетки, причем высокая интенсивность его потребления не объясняется лишь увеличением биосинтеза белков клетками опухоли [49]. Сегодня показано, что метаболизм глутамина используется для восполнения уровня промежуточных продуктов ЦТК (анаплероз), обеспечивает опухолевые клетки субстратами, необходимыми для их деления, и контролирует редокс-потенциал в клетках посредством регуляции синтеза в них НАДФН и восстановленного глутатиона [50].

После поступления глутамина в клетку фермент глутаминаза превращает его в глутамат, который либо дезаминируется в альфа-кетоглутарат (интермедиат ЦТК) либо переаминируется в аспартат, используемый для биосинтеза нуклеотидов. Глутамин также может превращаться в лактат или в аланин, если митохондриальный малат экспортируется в цитозоль и декарбоксилируется (с одновременной генерацией НАДФН) малик-ферментом в пируват. Исследования с использованием <sup>13</sup>С-ядерно-магнитной спектроскопии показали, что в клеточных культурах злокачественных глиобластом около 60% глутамина превращается в лактат и аланин [51]. Несмотря на то, что глутамин может поддерживать клеточную биоэнергетику через пополнение ЦТК интермедиатами, не обнаружено снижения уровней АТФ и НАД/НАДН соотношения в клетках со сниженным содержанием в них глутамина [52]. Глутаминаза-1 (ГМН1), одна из двух изоформ глутаминазы, в избыточных количествах обнаруживается в клетках различных видов злокачественных опухолей человека, а ее активность прямо коррелирует со скоростью опухолевого роста [53]. Метаболизм глутамина непосредственно регулируется фактором транскрипции Мус через повышение экспрессии мембранных переносчиков глутамина [50] и глутаминазы-1 [54].

Интересным фактом является способность раковых клеток в условиях гипоксии либо при нарушении окислитель-

ной функции митохондрий (в результате мутаций генов, кодирующих некоторые ферменты ЦТК или компоненты ферментативных комплексов дыхательных цепей) генерировать предшественники для биосинтеза липидов преимущественно путем глутамин-зависимого восстановительного карбоксилирования альфа-кетоглутарата [55, 56]. Для этого используется митохондриальная изоцитратдегидрогеназа с последующим метаболизмом образующегося цитрата в ацетил-КоА (исходного субстрата для синтеза жирных кислот) и другие четырехуглеродные метаболиты ЦТК. Другими словами, этот метаболический путь использует обращенные вспять некоторые реакции ЦТК. Полагают, что восстановительное карбоксилирование альфа-кетоглутарата является частью метаболического перепрограммирования, ассоциированного с активацией HIF-1 даже в условиях нормоксии [56]. В общем, только 10-25% от всего количества ацетил-КоА, используемого для синтеза жирных кислот, образуется из глутамин в условиях нормоксии, в то время как при гипоксии это количество возрастает до 80% [57]. Примечательно, что в неопухолевых клетках глутамин-зависимое восстановительное карбоксилирование вносит лишь небольшой вклад в образование цитрата для липогенеза *de novo* [55].

#### **Взаимосвязь метаболизма глюкозы и глутамин в раковых клетках**

В раковых клетках метаболизм глюкозы и глутамин связаны друг с другом и активно координируются. С одной стороны, снижение доступности глюкозы для опухолевых клеток ведет к торможению захвата глутамин, стимулированного действием ростовых факторов, в результате уменьшения количества мембранных рецепторов для этих факторов роста [58]. С другой стороны, уровень глутамин в клетках может влиять на характер захвата глюкозы через действие фактора транскрипции MondoA. Этот фактор транскрипции является «сенсором» внутрикле-

точной концентрации глюкозо-6-фосфата и при ее повышении перемещается в ядро, где стимулирует экспрессию гена, кодирующего белок TXNIP (thioredoxin-interacting protein). В свою очередь, увеличение уровня TXNIP способствует снижению поступления глюкозы в клетку. Повышение в клетке уровня глутамин ингибирует MondoA-зависимую активацию транскрипции гена TXNIP, что в конечном итоге индуцирует усиление захвата глюкозы [59]. В культуре клеток глиобластомы SF188 с дефицитом глюкозы в питательной среде резко повышается активность фермента глутаматдегидрогеназы, который катализирует превращение глутамата в альфа-кетоглутарат, используемый в реакциях ЦТК. Это способствует выживанию опухолевых клеток даже при резко замедленном гликолизе [60]. Напротив, торможение метаболизма глутамин в опухолевых клетках после экспериментального «выключения» глутаминазы компенсируется активацией в них пируваткарбоксилазы, которая использует пируват, образующийся в ходе гликолиза, для пополнения ЦТК оксалоацетатом [61].

#### **Синтез жирных кислот**

Помимо эффекта Варбурга, характерным изменением метаболизма опухолевых клеток являются изменения обмена в них липидов [62]. Более полувека назад было показано, что опухолевые клетки синтезируют жирные кислоты *de novo* из глюкозы, а последующие исследования доказали, что ингибирование синтеза жирных кислот в этих клетках может быть использовано в качестве химиотерапевтической стратегии [63]. Для опухолевых клеток характерен высокий уровень экспрессии генов, кодирующих ферменты липогенеза, включая АТФ-цитратлиазу (АЦЛ), ацетил-КоА-карбоксилазу (АКК) и синтазу жирных кислот (СЖК). Ингибирование этих ферментов как *in vitro*, так и *in vivo* замедляет пролиферацию злокачественных клеток и тормозит рост опухолей [64]. Повышение скорости синтеза жирных кислот



при опухолевом росте достигается посредством онкогенных мутаций, особенно тех, которые влияют на ФИЗК/Akt/mTOR сигнальный путь. Достаточно часто усиление этого пути является следствием мутаций, в результате которых активируется ФИЗК или элиминируется действие негативного регулятора PTEN (phosphatase and tensin homolog) [65]. «Включение» сигнального пути ФИЗК/Akt/mTOR способствует стимуляции экспрессии генов ферментов синтеза жирных кислот через активацию фактора транскрипции SREBP-1 [66]. Кроме того, mTOR повышает количество мембранных переносчиков глюкозы, позволяя клеткам увеличивать доставку в них глюкозы, являющейся основным источником субстратов для липогенеза [67]. Однако необходимо подчеркнуть, что только лишь одной активации ферментов биосинтеза жирных кислот недостаточно, чтобы постоянно поддерживать этот процесс в опухолевых клетках. Биосинтез жирных кислот требует еще двух поддерживающих путей: пополнения запасов оксалоацетата в ЦТК (через метаболизм глутамина) и образования НАДФН (через ПФП и метаболизм глутамина) [68].

### Цикл трикарбоновых кислот

Установлено, что мутации генов некоторых митохондриальных белков, включая сукцинатдегидрогеназу (СДГ) и фумаратгидратазу (ФГ), способствуют развитию дисфункции ЦТК и могут быть причиной образования опухолей у человека. Наличие мутаций гена сукцинатдегидрогеназы ассоциируется с увеличением частоты развития некоторых злокачественных опухолей, таких как феохромоцитома и параганглиома [69]. Некоторые мутации гена фумаратгидратазы могут способствовать развитию множественных кожных лейомиом, а также наследственных лейомиом, сочетающихся с почечно-клеточным раком. Онкогенные мутации этих двух ферментов сопровождаются утратой их функций, что способствует накоплению в клетках промежуточных продуктов ЦТК

– сукцината и фумарата, которые конкурентно ингибируют альфа-кетоглутарат-зависимую HIF-1-альфа-пролилксидазу. Это ведет к стабилизации HIF-1-альфа даже в условиях нормоксии. В свою очередь, HIF-1 повышает экспрессию генов, кодирующих 9 из 10 ферментов гликолиза, и, таким образом, играет ключевую роль в переключении метаболизма опухолевых клеток к гликолитическому фенотипу [29].

Мутации генов еще двух изоферментов – изоцитратдегидрогеназы-1 (ИДГ1) и изоцитратдегидрогеназы-2 (ИДГ2) также непосредственно вовлечены в механизмы канцерогенеза. Клетки примерно 12% глиобластом и более чем 70% астроцитом и олигодендроглиом имеют точковые мутации генов, в результате которых в аминокислотной последовательности молекул ИДГ1 и ИДГ2 происходит замещение аргинина в 132-м и 172-м положениях, соответственно [70]. Кроме того, мутации генов ИДГ1 и ИДГ2 были обнаружены в 23% случаев острой миелоидной лейкемии [71].

Известно, что ИДГ1 и ИДГ2 действуют в цитозоле и митохондриях, соответственно, где катализируют превращение изоцитрата в альфа-кетоглутарат, образуя в качестве побочных продуктов  $\text{CO}_2$ , НАДН или НАДФН. Мутантные формы ИДГ1 и ИДГ2 приобретают способность метаболизировать альфа-кетоглутарат в 2-гидроксиглутарат, считающийся сегодня одним из «онкометаболитов» [71]. Результаты исследований, опубликованных в 2012 году сразу в трех статьях журнала «Nature», свидетельствуют о наличии нескольких механизмов, посредством которых мутации генов ИДГ способствуют развитию онкопатологии. Во-первых, показано, что 2-гидроксиглутарат, накапливающийся в раковых клетках с мутировавшим геном ИДГ1, стимулирует активность пролилгидроксилазы, что ведет к снижению уровня HIF и усилению пролиферации астроцитов [72]. Во-вторых, мутации гена ИДГ1 вызывают «эпигенетический хаос», обуславливая гиперметилирование ДНК, что ведет к спонтанному «включе-

нию» и «выключению» самых различных генов [73]. В-третьих, мутации генов ИДГ замедляют деметилирование белков-гистонов, что блокирует дифференцировку клеток [74].

Подводя итог анализу метаболических изменений в опухолевых клетках, целесообразно уделить внимание гипотезе «волн» экспрессии генов, предложенной К. Smolková в 2011 году [75]. Независимо от вида этиологических факторов, вызывающих опухолевую трансформацию, во время канцерогенеза последовательно происходят «волны» экспрессии генов, способствующие метаболической перестройке клеток: активация клеточных протонкогенов (1-я «волна») → экспрессия генов, «запускаемых» фактором транскрипции HIF-1 (2-я «волна») → экспрессия генов, продукты которых стимулируют глутаминолиз (3-я «волна») → экспрессия генов, вызванная сигналами от «ревитализированных» митохондрий (4-я «волна»). Первые две «волны» экспрессии генов вызывают развитие эффекта Варбурга и подавление биогенеза митохондрий. Так как высокая скорость пролиферации злокачественных опухолей приводит к дефициту нутриентов (в том числе и глюкозы), третья «волна» экспрессии генов стимулирует глутаминолиз, который частично восстанавливает замедленное окислительное фосфорилирование с вовлечением в этот процесс АМФК-Р53, ФИЗК-Akt-mTOR сигнальных путей и онкогена *myc*. Окислительный и аноксический глутаминолиз компенсируют недостаток АТФ клетки и обеспечивают ее молекулами НАДФН (альтернативно пентозофосфатному пути). Ретроградная сигнализация от «ревитализированных» митохондрий может обусловить появление четвертой «волны» экспрессии генов. В свою очередь, путем реверсии двух реакций ЦТК, глутаминолиз может временно функционировать даже в условиях аноксии, способствуя опухолевому росту. Развитие процесса канцерогенеза в каждой злокачественной опухоли далее приводит к тому, что опухоль представляет собой «мозаику», сложен-

ную из гетерогенных по фенотипическим свойствам клеток, с уникальными особенностями метаболизма. Это означает, что в злокачественной опухоли можно выявить как раковые клетки, в которых наблюдается классический эффект Варбурга, так и раковые клетки с высоким уровнем в них окислительного фосфорилирования.

### Заключение

Метаболическое перепрограммирование раковых клеток является их отличительным свойством, играющим важнейшую патогенетическую роль в развитии злокачественных новообразований в течение всех стадий канцерогенеза и усугубляющим выраженность всех признаков, присущих опухолевым клеткам. Несмотря на то, что метаболическая перестройка в раковых клетках довольно сложна, и детальные механизмы, лежащие в ее основе, остаются еще уточнить, выяснение особенностей метаболического профиля клеток злокачественных опухолей сможет стать важным «штрихом» к фенотипическому «портрету» клеток этой опухоли. Результаты исследования особенностей метаболизма опухолевых клеток будут полезными не только для более ранней и совершенной диагностики злокачественных новообразований, но и для разработки новых подходов к химиотерапии злокачественных опухолей, позволяющих действовать на раковые клетки с высокой селективностью.

### Литература

1. Hanahan, D. Hallmarks of cancer: the next generation / D.Hanahan, Weinberg R.A. // *Cell*. – 2011. – Vol.144. – P.646-674.
2. Racker, E. History of the Pasteur effect and its pathobiology / E. Racker // *Mol. Cell Biochem.* – 1974. – Vol. 5. – P.17-23.
3. Nelson, D.L. Lehninger principles of biochemistry / D.L. Nelson, M.M. Cox. – 5-th ed. – W.H. Freeman and Company, 2008. – 1152 p.
4. Warburg, O. The metabolism of tumors in the body / O. Warburg, F. Wind, E. Negelein // *J. Gen. Physiol.* – 1927. – Vol.8, №6. – P.519-530.
5. Warburg, O. On the origin of cancer cells / O.

- Warburg // *Science*. – 1956. – Vol.123. – P.309-314.
6. Energy metabolism in tumor cells / R. Moreno-Sánchez [et al.] // *FEBS J.* – 2007. – Vol.274. – P.1393-1418.
7. Vander Heiden, M.G. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation / M.G. Vander Heiden, L.C. Cantley, C.B. Thompson // *Science*. – 2009. – Vol.324. – P.1029-1033.
8. Pedersen, P.L. Warburg, me and Hexokinase 2: Multiple discoveries of key molecular events underlying one of cancers' most common phenotypes, the "Warburg Effect", i.e., elevated glycolysis in the presence of oxygen / P.L. Pedersen // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 2007. – Vol.39. – P.211-222.
9. Funes, J.M. Transformation of human mesenchymal stem cells increases their dependency on oxidative phosphorylation for energy production / J.M. Funes [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2007. – Vol.104. – P. 6223-6228.
10. Plathow, C. Tumor cell metabolism imaging / C. Plathow, W.A. Weber // *J. Nucl. Med.* – 2008. – Vol.49. – P.43S-63S.
11. Altenberg, B., Greulich K.O. Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes / B. Altenberg, K.O. Greulich // *Genomics*. – 2004. – Vol. 84. – P.1014-1020.
12. Pouyssegur, J. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression / J. Pouyssegur, F. Dayan, N.M. Mazure // *Nature*. – 2006. – Vol. 441. – P.437-443.
13. Berardi, M.J. Survival of the fittest: metabolic adaptations in cancer / M.J. Berardi, V.R. Fantin // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 2011. – Vol. 21, №1. – P.59-66.
14. The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation / R.J. DeBerardinis [et al.] // *Cell Metab.* – 2008. – Vol. 7, №1. – P.11-20.
15. Lactate enhances motility of tumor cells and inhibits monocyte migration and cytokine release / K. Goetze [et al.] // *Int. J. Oncol.* – 2011. – Vol. 39. – P.453-463.
16. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells / K. Fischer [et al.] // *Blood*. – 2007. – Vol. 109. – P.3812-3819.
17. Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice / P. Sonveaux [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118. – P.3930-3942.
18. Semenza, G.L. Tumor metabolism: cancer cells give and take lactate / G.L. Semenza // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118. – P.3835-3837.
19. Fogg, V.C. Mitochondria in cancer: at the crossroads of life and death / V.C. Fogg, N.J. Lanning, J.P. MacKeigan // *Chin. J. Cancer*. – 2011. – Vol.30, №8. – P.526-539.
20. Kim, J. Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect / J. Kim, C.V. Dang // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – P.8927-8930.
21. Kroemer, G. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel / G. Kroemer, J. Pouyssegur // *Cancer Cell*. – 2008. – Vol. 13. – P.472-482.
22. Glucose metabolism in lymphocytes is a regulated process with significant effects on immune cell function and survival / J. Nancie [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2008. – Vol. 84. – P.949-957.
23. Cytokine stimulation of aerobic glycolysis in hematopoietic cells exceeds proliferative demand / D.E. Bauer [et al.] // *FASEB J.* – 2004. – Vol. 18. – P.1303-1305.
24. Macheda, M.L. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer / M.L. Macheda, S. Rogers, J.D. Best // *J. Cell Physiol.* – 2005. – Vol. 202. – P.654-662.
25. Luo, X.M. Glucose transporter-1 as a new therapeutic target in laryngeal carcinoma / X.M. Luo, S.H. Zhou, J. Fan // *J. Int. Med. Res.* – 2010. – Vol. 38. – P.1885-1892.
26. Mathupala, S.P. Hexokinase II: cancer's double-edged sword acting as both facilitator and gatekeeper of malignancy when bound to mitochondria / S.P. Mathupala, Y.H. Ko, P.L. Pedersen // *Oncogene*. – 2006. – Vol. 25. – P.4777-4786.
27. Pedersen, P.L. Voltage dependent anion channels (VDACs): a brief introduction with a focus on the outer mitochondrial compartment's roles together with hexokinase-2 in the "Warburg effect" in cancer / P.L. Pedersen // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 2008. – Vol. 40. – P. 123-126.
28. Autocrine motility factor/glucose-6-phosphate isomerase is a possible predictor of metastasis in bone and soft tissue tumours / Y. Dobashi [et al.] // *J. Pathol.* – 2006. – Vol. 208, №1. – P. 44-53.
29. HIF-1 alpha modulates energy metabolism in cancer cells by inducing over-expression of specific glycolytic isoforms / A. Marín-Hernández [et al.] // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 9. – P.1084-1101.
30. Evaluation of myc E-box phylogenetic footprints in glycolytic genes by chromatin immunoprecipitation assays / J.W. Kim [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P.5923-5936.
31. Smerc, A. Posttranslational modification of 6-phosphofructo-1-kinase as an important feature of cancer metabolism / A. Smerc, E. Sodja, M. Legisa // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6. – P.e19645.
32. High expression of inducible 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase (iPFK-2; PFKFB3) in human cancers / T. Atsumi [et al.] // *Cancer Res.* – 2002 – Vol. 62. – P.5881-5887.
33. Hypoxia-inducible factor-1-mediated expression of the 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase-3 (PFKFB3) gene. Its possible role in the Warburg effect / A. Minchenko [et al.] // *J.*



- Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P.6183-6187.
34. Nitric oxide switches on glycolysis through the AMP protein kinase and 6-phosphofructo-2-kinase pathway / A. Almeida [et al.] // Nat. Cell Biol. – 2004. – Vol. 6. – P.45-51.
35. Ras transformation requires metabolic control by 6-phosphofructo-2-kinase / S. Telang [et al.] // Oncogene. – 2006. – Vol. 25. – P.7225-7234.
36. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis / K. Bensaad [et al.] // Cell. – 2006. – Vol. 126. – P.107-120.
37. Akt stimulates aerobic glycolysis in cancer cells / R.L. Elstrom [et al.] // Cancer Res. – 2004. – Vol. 64. – P.3892-3899.
38. Phosphoglycerate mutase 1 coordinates glycolysis and biosynthesis to promote tumor growth / T. Hitosugi [et al.] // Cancer Cell. – 2012. – Vol. 22, №5. – P.585-600.
39. Tumor type M2 pyruvate kinase expression in gastric cancer, colorectal cancer and controls / B. Zhang [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol.10, №11. – P.1643-1646.
40. Pyruvate kinase M2 regulates gene transcription by acting as a protein kinase / X. Gao [et al.] // Mol. Cell. – 2012. – Vol. 45, №5. – P.598-609.
41. Mammalian target of rapamycin up-regulation of pyruvate kinase isoenzyme type M2 is critical for aerobic glycolysis and tumor growth / Q. Suna [et al.] // PNAS. – 2011. – Vol. 108, №10. – P.4129-4134.
42. Distinct structural mechanisms for inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase isoforms by AZD7545, dichloroacetate, and radicicol / M. Kato [et al.] // Structure. – 2007. – Vol.15, №8. – P.992-1004.
43. Kim, J.W. Multifaceted roles of glycolytic enzymes / J.W. Kim, C.V. Dang // Trends Biochem. Sci. – 2005. – Vol. 30. – P.142-150.
44. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance / V.R. Fantin [et al.] // Cancer Cell. – 2006. – Vol. 9. – P.425-434.
45. Mutations in the transketolase-like gene TKTL1: clinical implications for neurodegenerative diseases, diabetes and cancer / J.F. Coy [et al.] // Clin. Lab. – 2005. – Vol. 51. – P.257-273.
46. Transketolase-like protein 1 (TKTL1) is required for rapid cell growth and full viability of human tumor cells / X. Xu [et al.] // Int. J. Cancer. – 2009. – Vol. 124. – P.1330-1337.
47. Global reconstruction of the human metabolic network based on genomic and bibliomic data / N.C. Duarte [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104. – P.1777-1782.
48. Marie, S.K.N. Metabolism and brain cancer / S.K.N. Marie, S.M. Oba-Shinjo // Clinics. – 2011. – Vol. 66, Supl.1. – P.33-43.
49. The growth response of mammalian cells in tissue culture to L-glutamine and L-glutamic acid / H. Eagle [et al.] // J. Biol. Chem. – 1956. – Vol. 218. – P.607-616.
50. Wise, D.R. Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction / D.R. Wise [et al.] // PNAS. – 2008. – Vol. 105. – P.18782-18787.
51. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis / R.J. DeBerardinis [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104. – P.19345-19350.
52. Deficiency in glutamine but not glucose induces MYC-dependent apoptosis in human cells / M. Yuneva [et al.] // J. Cell Biol. – 2007. – Vol. 178, №1. – P.93-105.
53. Co-expression of glutaminase K and L isoenzymes in human tumour cells / C. Perez-Gomez [et al.] // Biochem. J. – 2005. – Vol. 386. – P.535-542.
54. C-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism / P. Gao [et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 458. – P.762-765.
55. Reductive carboxylation supports growth in tumour cells with defective mitochondria / A.R. Mullen [et al.] // Nature. – 2011. – Vol. 481. – P.385-388.
56. Hypoxia promotes isocitrate dehydrogenase-dependent carboxylation of  $\alpha$ -ketoglutarate to citrate to support cell growth and viability / D.R. Wise [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – Vol. 108. – P.19611-19616.
57. Reductive glutamine metabolism by IDH1 mediates lipogenesis under hypoxia / C.M. Metallo [et al.] // Nature. – 2011. – Vol. 481. – P. 380-384.
58. The hexosamine biosynthetic pathway couples growth factor-induced glutamine uptake to glucose metabolism / K.E. Wellen [et al.] // Genes Dev. – 2010. Vol. 24. – P.2784-2799.
59. Glutamine-dependent anapleurosis dictates glucose uptake and cell growth by regulating MondoA transcriptional activity / M.R. Kaadige [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. – Vol. 106. – P.14878-14883.
60. Glioblastoma cells require glutamate dehydrogenase to survive impairments of glucose metabolism or Akt signaling / C. Yang [et al.] // Cancer Res. – 2009. Vol. 69. – P.7986-7993.
61. Pyruvate carboxylase is required for glutamine-independent growth of tumor cells / T. Cheng [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – Vol. 108. – P.8674-8679.
62. Zhang, F. Dysregulated lipid metabolism in cancer / F. Zhang, G. Du // World J. Biol. Chem. – 2012. – Vol.3, №8. – P.167-174.
63. Swinnen, J.V. Increased lipogenesis in cancer cells: new players, novel targets / J.V. Swinnen, K. Brusselmans, G. Verhoeven // Curr. Opin. Clin.



- Nutr. Metab. Care. – 2006. – Vol. 9. – P.358-365.
64. Tennant, D.A. Targeting metabolic transformation for cancer therapy / D.A. Tennant, R.V. Durán, E. Gottlieb // Nat. Rev. Cancer. – 2010. – Vol. 10. – P.267-277.
65. Samuels, Y. Oncogenic PI3K and its role in cancer / Y. Samuels, K. Ericson // Curr. Opin. Oncol. – 2006. – Vol. 18. – P.77-82.
66. The Akt-SREBP nexus: cell signaling meets lipid metabolism / J.R. Krycer [et al.] // Trends Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 21. – P.268-276.
67. Edinger, A.L. Akt maintains cell size and survival by increasing mTOR-dependent nutrient uptake / A.L. Edinger, C.B. Thompson // Mol. Biol. Cell. – 2002. – Vol. 13. – P.2276-2288.
68. Brick by brick: metabolism and tumor cell growth / R.J. DeBerardinis [et al.] // Curr. Opin. Genet. Dev. – 2008. – Vol. 18, №1. – P.54-61.
69. Tricarboxylic acid cycle dysfunction as a cause of human diseases and tumor formation / J.J. Briere [et al.] // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2006. – Vol. 291. – P. C1114-C1120.
70. Yan, H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas / H. Yan, D.W. Parsons, G. Jin // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P.765-773.
71. The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzymatic activity that converts  $\alpha$ -ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate / P.S. Ward [et al.] // Cancer Cell. – 2010. – Vol. 17. – P.225-234.
72. Transformation by the (R)-enantiomer of 2-hydroxyglutarate linked to EGLN activation / P. Koivunen [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 483. – P.484-488.
73. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype / S. Turcan [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 483. – P.479-483.
74. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation / C.Lu [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 483. – P.474-478.
75. Waves of gene regulation suppress and then restore oxidative phosphorylation in cancer cells / K. Smolková [et al.] // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2011. – Vol. 43, №7. – P. 950-968.

Поступила 17.01.2013 г.

Принята в печать 07.06.2013 г.

#### Сведения об авторах:

Куликов В.А. - к.м.н., доцент, зав.кафедрой общей и клинической биохимии УО «ВГМУ»,  
Беляева Л.Е. - к.м.н., доцент, зав. кафедрой патологической физиологии УО «ВГМУ».

